

学位授与番号	医博乙第1369号
学位授与年月日	平成8年2月5日
氏 名	浜 田 秀 剛
学位論文題目	エストロゲン誘発ラットプロラクチン産生下垂体腺腫に対するプロモクリプチンおよびタモキシフェンの抗腫瘍効果
論文審査委員	主 査 教 授 山 下 純 宏 副 査 教 授 井 上 正 樹 教 授 馬 淵 宏 教 授 佐々木 琢 磨

### 内容の要旨及び審査の結果の要旨

エストロゲン誘発ラットプロラクチン (prolactin, PRL) 産生下垂体腫瘍に対して、プロモクリプチンおよびタモキシフェンを投与し、両者のPRL産生下垂体腫瘍に対する分泌および増殖抑制効果を、下垂体重量、血清PRL値および組織学的所見について比較検討した。7～8週齢のウィスター (Wistar) 系の雌ラットにエストロゲン2.5mgを週1回投与した結果、下垂体重量および血清PRL値は著明に増加し、エストロゲンを計6回投与した時点で組織学的にほとんどの下垂体細胞がPRL陽性細胞となった。この時点で、ラットの下垂体PRL産生腫瘍のモデルが作成されたものとみなして以下の実験を行った。エストロゲンを10回投与したラットに対して、プロモクリプチン、タモキシフェンを各々週1回0.5mgずつ3週間にわたって筋肉内に隔日投与した。その結果、プロモクリプチンもタモキシフェンも、エストロゲンを連続投与したラットの下垂体重量および血中PRL濃度を有意に低下せしめた。下垂体重量に及ぼす効果はプロモクリプチンとタモキシフェンと間に有意差はなかったが、血中PRL濃度に及ぼす効果はタモキシフェンに比べてプロモクリプチンの方が有意に大きかった。電子顕微鏡 (電顕) 的には、プロモクリプチンもタモキシフェンもPRL細胞における細胞内分泌顆粒の増加と細胞内小器官の退縮を来たした。このことは、プロモクリプチンの方がPRL分泌抑制により強く作用するのに対して、タモキシフェンはむしろ細胞増殖抑制に作用していることを示していると考えられた。プロモクリプチン投与の場合に、電顕的に観察された細胞内分泌顆粒の増加はPRLの放出障害を意味しており、細胞内小器官の退縮はその二次的変化を示すものと考えられた。タモキシフェンの場合には細胞内小器官の退縮はむしろその一次的効果と考えられた。また、対照群に比べて細胞内分泌顆粒が増加していたことにより、タモキシフェンにも一部PRL放出抑制作用があることが示唆された。

以上より、本研究はエストロゲン投与によりラットPRL産生下垂体腺腫の実験モデルを作成し、プロモクリプチンおよびタモキシフェンの作用機序を解析したものであり間脳下垂体腫瘍学の進歩に寄与する労作と評価された。